

## ⑫ 公表特許公報(A)

平5-505824

⑬ 公表 平成5年(1993)8月28日

⑭ Int. Cl.<sup>1</sup>A 61 K 9/12  
9/72

識別記号

A

庁内整理番号

7329-4C  
7329-4C審査請求 未請求  
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 8 頁)

⑯ 発明の名称 所定投与量エアロゾル製剤の製造のための可溶性非界面活性剤の使用

⑰ 特 願 平3-507379

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)9月21日

⑲ 出 願 平3(1991)3月22日

⑳ 国際出願 PCT/US91/02056

㉑ 国際公開番号 WO91/14422

㉒ 国際公開日 平3(1991)10月3日

優先権主張 ㉓ 1990年3月23日 ㉔ 米国(US) ㉕ 498,333

⑳ 発 明 者 シュルツ, ロバート ケー,

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ボール, ポス  
ト オフィス ボックス 33427㉑ 出 願 人 ミネソタ マイニング アンド  
マニファクチャリング カ  
ンパニーアメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ボール, ポス  
ト オフィス ボックス 33427, スリーエム センター

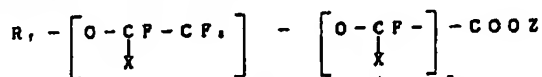
㉒ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域  
特許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, KR, LU(広域特許), N  
L(広域特許), SE(広域特許)

最終頁に続く

## 請 求 の 範 囲

1. 1, 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン並びにこれらの混合物から成る群から選ばれたヒドロフルオロカーボン; 炭素的有効量の粉末界面活性剤; 並びに製剤の全重量に対して約0.001~0.6重量%の界面活性分散剤であって次の一般式:



(式中、R<sub>1</sub>は、3個〜約10個の炭素原子を含有するペルフルオロ化直鎖、分枝鎖もしくは環状アルキル又はこれらの組合せから成る群から選択され、ここで環状アルキルは場合によっては1個又はそれより多くのカテナリー炭素又は炭素原子を含有し;

各Xは独立に、弗素、及び1個〜約4個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖ペルフルオロアルキルから成る群から選択され;

n及びmは独立に0~3の整数であり、但しnとmの合計は4以下であり; そして

Zは水素、及び1個〜約4個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖アルキルから成る群から選択される)

により置換されるもの;

を含有して成る懸濁エアロゾル製剤であって、長期間にわたって前記界面活性剤の實質上結晶化を示さず、實質上容易に再分散することができ、そして再分散の後、前記界面活性剤の再現性のよい量の投与を妨害する程急激な噴霧を起こさない、ことを特徴とする製剤。

2. 前記製剤が推進剤中での少なくとも0.8重量%の溶解度を有する、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。

3. m及びnが0である、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。  
4. R<sub>1</sub>が3個〜約7個の炭素原子を含有する、請求項3に記載の懸濁エアロゾル製剤。

5. 前記界面活性分散剤が、ペルフルオロ酸、ペルフルオロオクタン酸、ペルフルオロシクロヘキシル酢酸、及びこれらのC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>直鎖又は分枝鎖アルキルエステルから成る群から選択される、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。

6. 前記界面活性分散剤がペルフルオロ-2-エトキシエトキシ酢酸、ペルフルオロ-2-ブトキシプロピオン酸、ペルフルオロ-3-ブトキシプロピオン酸、ペルフルオロ-2-ブトキシエトキシ酢酸、ペルフルオロ-2-ヘキシルオキシエトキシ酢酸及びペルフルオロ-3-オクタノキシプロピオン酸、並びにこれらのC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>直鎖又は分枝鎖アルキルエステルから成る群から選択される、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。

7. 前記界面活性剤が、ビルブテロールアセテート、ビルブテロールハイドロクロライド、クロモグリセート二ナトリウム、アルブテロールサルフェート、ベクロメタゾンジプロピオネート及びトリウムシノロンアセチドから成る群から選択される、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。

8. 實質的に唯一の推進剤として1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを含有して成る、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。

9. 實質上唯一の推進剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンを含有して成る、請求項1に記載の懸濁エアロゾル製剤。

## 明 細 書

所定投与量エアロゾル製剤の製造のための可溶性無害界面活性剤の使用

## 発明の技術分野

本発明は医療投与用に通ずる懸濁エアロゾル製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は推進剤として1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンを用いる懸濁エアロゾル製剤に関する。

## 発明の背景

医療懸濁エアロゾル製剤には現在推進剤として、液体クロロフルオロカーボンが用いられている。フルオロトリクロロメタン、ジクロロジフルオロメタン及びジクロロテトラフルオロエタンが、吸入による投与のためのエアロゾル製剤において最も一般に使用されている推進剤である。

クロロフルオロカーボン類はオゾン層の破壊に関与しており、そしてそれらの使用は漸次廃止されようとしている。ヒドロフルオロカーボン134a (HFC-134a, 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン) 及びヒドロフルオロカーボン227 (HFC-227, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン) は多くのクロロフルオロカーボン推進剤に比べてオゾンに対する害が少なく見られており、さらにそれらはエアロゾル中での使用に適切な蒸気圧及び低い毒性を有している。

米国特許第4,352,789は自己推進性粉末投与エアロゾル組成物を開示しており、この組成物は、被覆された固体の約0.1~20重量

ルキルから成る群から選択される) により変えられるペルフルオロ化カルボン酸又はそのエステルであり、そして製剤は長期間にわたって前記医薬の結晶化を實質上示さず、實質的に容易に再分散可能であり、そして再分散の後、医薬の再現性ある量の投与を助ける程速く凝集しない。

本発明の医療懸濁エアロゾル製剤は、例えば、皮膚投与、肺投与又は粘膜投与(例えば、咽内投与又は鼻内投与)のために適当である。

## 発明の具体的な記載

「懸濁エアロゾル」なる語は、医薬が粉末形であり、そして推進剤に實質的に不溶性であることを意味する。

結晶化の関連で使用される「長期間」とは、少なくとも1ヶ月を意味する。

医薬は微細化されており、粒子の90%以上が約10ミクロン未満の直径を有する。

医薬は一般に、該医薬の意図される薬効効果を発揮するために有効な量で存在する。しかしながら、医薬の量は、製剤化されるべき特定の医薬の効力に依存する。一般に、製剤の全重量に対して約0.01~5重量%、好ましくは製剤の全重量に対して約0.01~2重量%を構成する。

吸入による投与のための医薬には、例えば、抗アレルギー剤、鎮痛剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、アンギナ剤、抗生物質、抗炎症剤、ホルモン、ペプチド、ステロイド、酵素、スルホンアミド、又はこれらの組合せが含まれる。

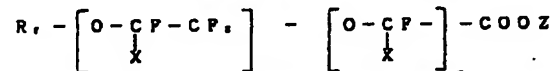
上記医薬剤に含まれる医薬の例には、イソプロテナールヒドロクロライドもしくはサルフェート、フェニルフリンジタルレート

%を占める特定タイプのペルフルオロ化界面活性分散剤のドライコネーティングにより被覆された約0.001~20重量%の微粉砕固体材料、及びヘロゲン化推進剤を含んで成る。この固体材料は医薬であってもよい。1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンの推進剤としての使用は具体的に開示されていない。ペルフルオロ化カルボン界面活性剤は開示されていない。

## 発明の概要

本発明は、有効量の粉末医薬、約0.001~0.6重量%のペルフルオロ化界面活性分散剤、並びに1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン並びにこれらの混合物から成る群から選ばれたフルオロカーボンを含んで成る推進剤を含んで成る懸濁エアロゾル製剤を提供する。

このペルフルオロ化界面活性分散剤は、次の一般式:



(式中、R, は、3個~約10個の炭素原子を含有するペルフルオロ化直鎖、分枝鎖もしくは環状アルキル又はそれらの混合から成る群から選ばれ、ここで環状アルキルは場合によっては1又は複数個のカテナリー(catenary)環又は窒素原子を含有しており;

各Xは独立に、酸素、及び1~約4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖ペルフルオロアルキルから成る群から選択され;

n及びmは独立に0~3の整数であり、但しnとmの合計は4以下であり;そして

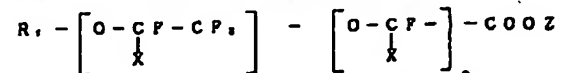
Zは酸素、及び1~約4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖ア

もしくはヒドロクロライド、ビルブテロールアセテートもしくはヒドロクロライド、クロモグリケートニナトリウム、フェニルプロパノールアミン、グルカゴン、アドレノクローム、トリブシン、エピナフリンジタルレート、エフェドリン、ナルコシン、コデイン、アトロピン、ヘパリン、モルフィン、アルブテロール、アルブテロールサルフェート、トリアムシノロンアセチド、ベクロメタゾンジプロピオネート、フルニソリド、ホルモテロール、サルメテロール、コルヒチン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ベニシリン、テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、ヒドロキシテトラサイクリン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、及びインスリンが含まれる。

本発明の実施における好ましい医薬にはビルブテロールアセテート、ビルブテロールヒドロクロライド、クロモグリケートニナトリウム、アルブテロールサルフェート、ベクロメタゾンジプロピオネート、及びトリアムシノロンアセチドが含まれる。

本発明において有用なペルフルオロ化界面活性分散剤は、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン又はこれらの混合物に可溶性のペルフルオロ化カルボン酸又はその混合物である。

適当なペルフルオロ化カルボン酸は、次の一般式:



(式中、R, は、3個~約10個の炭素原子を含有するペルフルオロ化直鎖、分枝鎖もしくは環状アルキル又はこれらの組合せから成る群から選択され、そして環状アルキルは場合によっては1個又はそれより多くのカテナリー環又は窒素原子を含有しており;

各Xは独立に、酸素、及び1個〜約4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖ペルフルオロアルキルから成る群から選択され；

n及びmは独立に0〜3の整数であり、但しnとmの合計は4以下であり；そして

Zは水素、及び1個〜約4個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキルから成る群から選択される）により表わされるものである。

m及びnが0の場合、この分散剤はペルフルオロ直鎖、分枝鎖、環状又はこれらの組合せのアルカン酸又はエステルである。ペルフルオロアルカン酸は知られており、そして例えば「Aliphatic Fluorine Compounds」、American Chemical Society Monograph Series, Reinhold Publishing Corporation (1958), Chapter VIIに開示されている。ペルフルオロアルカン酸エステルは知られており、そして例えば上記刊行物のChapter IXに開示されている。

n及びmのいずれか一方又は両方が0でない場合、この分散剤は、酸又はエステル官能ペルフルオロモノ、ジもしくはポリエーテルである。この様なペルフルオロエーテルは知られており、そして例えば米国特許No. 3,250,808 (Moore ら) 及びNo. 4,898,656 (Flynn ら) に開示されている。

特に好ましいペルフルオロ化カルボン酸にはペルフルオロ酸、ペルフルオロオクタン酸、及びペルフルオロクロロヘキシル酸が含まれる。

ペルフルオロ化界面活性分散剤は好ましくは、少なくとも0.1重量%、さらに好ましくは少なくとも0.3重量%、そして最も好ましくは少なくとも0.8重量%の、推進剤への溶解度を有する。

ペルフルオロ化界面活性分散剤は、エアロゾル製剤の約0.001〜約0.6重量%、好ましくは約0.005〜約0.5重量%を占める。特定の好ましい量は、製剤化されるべき特定の薬剤及び使用される

特定の界面活性分散剤に依存する。使用される分散剤の量は、およそ、適当な懸濁を提供するために必要とされる最少量であるのが好ましい。

ヒドロフルオロカーボン又はその混合物は、好ましくは、本発明の製剤中に存在する唯一の推進剤である。しかしながら、1又は複数の他の推進剤、例えば推進剤142b (1-クロロ-1, 1-ジフルオロエタン) が存在していてもよい。

本発明の懸濁エアロゾル製剤は、まず推進剤中ペルフルオロ化界面活性分散剤の溶液を調製し、そして次にこの溶液中に薬品を懸濁することにより製造することができる。製剤を製造するため、ペルフルオロ化界面活性分散剤をエアロゾルバイアルに入れ、連続バルブをバイアル上に置き、そしてバイアルに推進剤を圧入する。すべての分散剤が溶解するまで、バイアルを自動振とう機上で振とうする。次に、微細化された薬品を別のエアロゾルバイアルに入れ、連続バルブをバイアル上に置き、そしてバイアルにあらかじめ調製された溶液を圧入する。次に、混合又はホモゲナイズにより薬品を分散させる。製剤される薬品が水分感受性であれば、これらの設備は乾燥した材料及び装置のみを用いて除湿雰囲気中で行われるべきである。

次に、本発明を例示するために次の実施例を記載するが、これを本発明を限定するものと解してはならない。

下記の実施例において、エアロゾル懸濁液の品質を1〜5のスケールで評価し、1は「悪い」懸濁液を示し、そして5は「卓越した」懸濁液を示す。悪い懸濁液は次の1つ又は複数の理由で特徴付けられる。沈澱又は分離が急速である、沈澱又は分離後の再分散が困難である、急速に大きな凝集体を作る、及び結晶形成を示す。これに対して、卓越した懸濁液は、沈澱又は分離が遅く、再分散が容易である。

り、最小の凝集を示し、そして結晶性を示さない、実質上結晶形成がなく、再分散が比較的容易であり、そして再分散後に急速な凝集が生じないことが、薬品の再現性のよい投与量を得るために重要である。実質的な結晶形成が存在しないことが、肺の確定的領域に提供される薬物の割合を最大にする。再分散が容易であることにより均一な懸濁液の投与が可能になる。最後に、急速な凝集はエアロゾル管から供給される投与量の大きな変動をもたらす。1又は2の評価を示す懸濁液は、結晶化の程度、再分散の容易さ及び凝集性の全体バランスから望ましいとは考えられず、他方3、4又は5の評価を示すものは望ましいと考えられ、そして本発明の範囲に属する。

特にことわらない限り、下記の例中の推進剤は1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (HFC-134a) である。

#### 例 1

18.7mgのペルフルオロオクタン酸 (3M製の「FC-26」) を4オンスのバイアルに入れ、バイアルを連続バルブによりシールし、そして次に14.95gの1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを圧入した。次に、このバイアルを自動振とう機上で15分間振とうした。得られるストック溶液は0.05重量%のペルフルオロオクタン酸を含有した。100mgの微細化されたビルブテロール塩酸塩を5ccのガラスビーズと共に15ccのバイアルに入れ、このバイアルを連続バルブによりシールし、そして次にあらかじめ調製しておいたストック溶液20gを圧入した。バイアルを自動振とう機上で10分間振とうし、そしてWIG-L-BUG™グラインダー/ミキサー上に30秒間置いた。生ずる懸濁液は0.5重量%のビルブテロール塩酸塩を含有し、そして品質評価は5 (卓越) であった。

#### 例 2-10

例1の一般的方法を用いて、薬剤の全重量に対して0.5重量%の微細化ビルブテロール塩酸塩を含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表1は、使用された界面活性分散剤の種類及びその量 (薬剤全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 1

例	界面活性分散剤	評 価
2	0.002% ペルフルオロオクタン酸	1
3	0.006% ペルフルオロオクタン酸	4
4	0.01% ペルフルオロオクタン酸	4
5	0.3% ペルフルオロオクタン酸	5
6	0.006% ペルフルオロ酸	5
7	0.012% ペルフルオロ酸	5
8	0.059% ペルフルオロ酸	5
9	0.310% ペルフルオロ酸	5
10	0.507% ペルフルオロ酸	5

## 例11-20

例1の一般的方法を使用して、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化ビブテロールアセテートを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表2に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 2

例	界面活性分散剤	評 価
11	0.002%ベルフルオロオクタン酸	1
12	0.006%ベルフルオロオクタン酸	2
13	0.01%ベルフルオロオクタン酸	2
14	0.05%ベルフルオロオクタン酸	3
15	0.3%ベルフルオロオクタン酸	3
16	0.006%ベルフルオロ酸	2
17	0.012%ベルフルオロ酸	2
18	0.059%ベルフルオロ酸	2
19	0.310%ベルフルオロ酸	2
20	0.507%ベルフルオロ酸	2

## 例21-29

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化アルブテロールサルフェートを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表3に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 3

例	界面活性分散剤	評 価
21	0.002%ベルフルオロオクタン酸	1
22	0.006%ベルフルオロオクタン酸	1
23	0.01%ベルフルオロオクタン酸	1
24	0.05%ベルフルオロオクタン酸	1
25	0.3%ベルフルオロオクタン酸	1
26	0.006%ベルフルオロ酸	1
27	0.012%ベルフルオロ酸	1
28	0.310%ベルフルオロ酸	1
29	0.507%ベルフルオロ酸	1

## 例30-39

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して1.5重量%の微細化クロモグリケート二ナトリウムを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表4に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 4

例	界面活性分散剤	評 価
30	0.002%ベルフルオロオクタン酸	3
31	0.006%ベルフルオロオクタン酸	4
32	0.01%ベルフルオロオクタン酸	3
33	0.05%ベルフルオロオクタン酸	3
34	0.3%ベルフルオロオクタン酸	3
35	0.006%ベルフルオロ酸	3
36	0.012%ベルフルオロ酸	3
37	0.059%ベルフルオロ酸	4
38	0.31%ベルフルオロ酸	2
39	0.507%ベルフルオロ酸	2

1つの好ましいクロモグリケート二ナトリウム製剤は、薬剤濃度が0.5重量%である点を除き、例31と同じである。この製剤は懸濁液品質評価5を有していた。

## 例40-49

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化エビネフリン二塩硫酸塩を含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表5に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液品質評価を示す。

表 5

例	界面活性分散剤	評 価
40	0.002%ベルフルオロオクタン酸	2
41	0.006%ベルフルオロオクタン酸	2
42	0.01%ベルフルオロオクタン酸	2
43	0.05%ベルフルオロオクタン酸	2
44	0.3%ベルフルオロオクタン酸	2
45	0.006%ベルフルオロ酸	2
46	0.012%ベルフルオロ酸	2
47	0.059%ベルフルオロ酸	2
48	0.310%ベルフルオロ酸	2
49	0.507%ベルフルオロ酸	2

## 例50-62

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.3重量%の微細化トリアムシノロンアセトニドを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表6に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 6		
例	界面活性分散剤	評 価
50	0.05%ベルフルオロオクタノール	4
51	0.05%ベルフルオロシクロヘキサノール カルボン酸イソプロピル	2
52	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸	3
53	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	3
54	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	2
55	0.005%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	2
56	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸	3
57	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	3
58	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ エトキシ酢酸イソプロピル	3
59	0.05%ベルフルオロ-2-ヘキシルオキシ エトキシ酢酸	3
60	0.005%ベルフルオロ-2-ヘキシルオキシ シエトキシ酢酸	4
61	0.05%ベルフルオロ-3-オクタノール プロピオン酸	3
62	0.005%ベルフルオロ-3-オクタノール シプロピオン酸	3

## 例63-72

例1の一般的方法を使用して、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化ビルブテロールアセトニドを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表7に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 7		
例	界面活性分散剤	評 価
63	0.05%ベルフルオロシクロヘキサノール カルボン酸イソプロピル	2
64	0.05%ベルフルオロシクロヘキシル酢酸	4
65	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸	5
66	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	5
67	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	5
68	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸	5
69	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	4
70	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ エトキシ酢酸イソプロピル	5
71	0.05%ベルフルオロ-2-ヘキシルオキシ エトキシ酢酸	5
72	0.05%ベルフルオロ-3-オクタノール プロピオン酸	5

## 例73-76

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して1.5重量%の微細化クロモグリケート二ナトリウムを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表8に、使用した界面活性分散剤の種類及び量（製剤の全重量に対する重量%）、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表 8		
例	界面活性分散剤	評 価
73	0.05%ベルフルオロシクロヘキサノール カルボン酸イソプロピル	2
74	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	5
75	0.005%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	4
76	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ エトキシ酢酸イソプロピル	5

## 例77-78

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化アルブテロールサルフェートを含有する2種類の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表9に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表9		
例	界面活性分散剤	評 価
77	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	4
78	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	3

## 例79-83

例1の一般的方法を用いて、微細化されたベクロメタゾンジプロピオネートを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表10に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。例79-81の懸濁液において、製剤は0.1重量%の量で存在し、そして例82及び83の懸濁液においてはそれは0.3重量%の量で存在する。

表10		
例	界面活性分散剤	評 価
79	0.05%ベルフルオロオクタノ酸	3
80	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	4
81	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	4
82	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	2
83	0.005%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	2

## 例84-87

10.99gのベクロメタゾンジプロピオネート及び約8.18gのアセトンを4オンスのガラスバイアルに入れ、そして湯気浴上で、溶液が得られるまで加熱した。この溶液を、約100mlの1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンをそれぞれが含有する4個の4オンスバイアルに均分した。これらのバイアルを一夜冷蔵庫に入れた。生じた沈殿を濾過により集め、そして次に真空乾燥してベクロメタゾンジプロピオネート/1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンクラスレート(clethrate)を得た。液体エネルギーミクロナイザーを用いて前記クラスレートを微細化(ミクロナイズ)した。例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.1重量%の微細化クラスレートを含有する一連の懸濁エアロゾル製剤を製造した。表11に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表11		
例	界面活性分散剤	評 価
84	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	5
85	0.05%ベルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸	5
86	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸	4
87	0.05%ベルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	5

## 例88-91

例1の一般的方法を用いて、推進剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン(HFC-227)が凝縮する一連のエアロゾル懸濁製剤を製造した。表12に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。例88及び89の製剤は製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化ビルブテロールアセテートを含有した。例90及び91の製剤は0.3重量%の微細化トリアムシノロンアセトニドを含有した。

表12		
例	界面活性分散剤	評 価
88	0.05%ベルフルオロオクタノ酸	4
89	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	4
90	0.05%ベルフルオロオクタノ酸	3
91	0.05%ベルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	3

## 要約書

界面活性分散剤としての1又は複数のペルフルオロ化カルボン酸又はそのエステル、及び推進剤としての1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを用いる医薬品エアロゾル製剤が記載される。

## 国際調査報告

International Application No. PCT/JP 91/02056

**1. CLASSIFICATION OF INVENTION** INVENTION IN WHICH CLASSIFICATION SYMBOLS ARE INDICATED

IPC<sup>3</sup>, A 61 K 9/12, 9/72

**2. FIELD OF INVENTION**

IPC<sup>3</sup> A 61 K

**3. BACKGROUND OF INVENTION**

Category 1: Cite prior art, with indication, where appropriate, of the nature of the prior art.

Category 1	Cite prior art, with indication, where appropriate, of the nature of the prior art.	Indicate in Class No. 12
A	US, A, 4352789 (C.G. THIEL) 5 October 1982 see claims 1-7, 13-16 cited in the application	1,7-9
A	US, A, 3250808 (K.F. MOORE) 10 May 1966 see claims 1, 10, 13-16; column 9, lines 37-60 cited in the application	1
A	STW Information Services, Data Base: Chemical Abstracts, Accession No.: 89(14): 117548h, S JP, A, 5301582 (DAIKIN KOGYO CO., LTD) 24 March 1978 see the abstract	1,8,9

**4. SUMMARY OF INVENTION**

Object of the invention: To provide a pharmaceutical aerosol preparation which is stable and which can be administered to a patient in a convenient manner.

Summary of the invention: The invention relates to a pharmaceutical aerosol preparation comprising a perfluorinated carboxylic acid or ester and a propellant, and to a method of administering the same.

**5. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

FIG. 1 is a graph showing the stability of the pharmaceutical aerosol preparation of the invention.

FIG. 2 is a graph showing the stability of the pharmaceutical aerosol preparation of the invention.

**6. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The present invention relates to a pharmaceutical aerosol preparation which is stable and which can be administered to a patient in a convenient manner. The invention relates to a pharmaceutical aerosol preparation comprising a perfluorinated carboxylic acid or ester and a propellant, and to a method of administering the same.

**7. INDUSTRIAL APPLICABILITY**

The invention is particularly useful in the pharmaceutical field.

**8. REFERENCES**

US, A, 4352789 (C.G. THIEL)  
US, A, 3250808 (K.F. MOORE)  
STW Information Services, Data Base:  
Chemical Abstracts, Accession No.:  
89(14): 117548h,  
S JP, A, 5301582 (DAIKIN KOGYO CO.,  
LTD) 24 March 1978

**9. SIGNATURE**

For the Applicant: *[Signature]*

For the Agent: *[Signature]*

## 国際調査報告

US 9102056  
SA 46393

This report contains the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report. The members are as indicated in the European Patent Office (EPO) file on 12/04/91. The European Patent Office (EPO) is to be kept aware of these publications which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4352789	05-10-82	None	
US-A- 3250808		None	

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/92

第1頁の続き

④発明者

クエツシイ, ステイーブン エ  
ヌ。

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポス  
ト オフィス ボックス 33427,



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☒ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**